



ヘリセン担持キラルシリカナノ粒子を用いる合成有機分子の形状認識と分離

著者	宮川 雅道
号	47
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博第502号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00121637

論文題目:ヘリセン担持キラルシリカナノ粒子を用いた

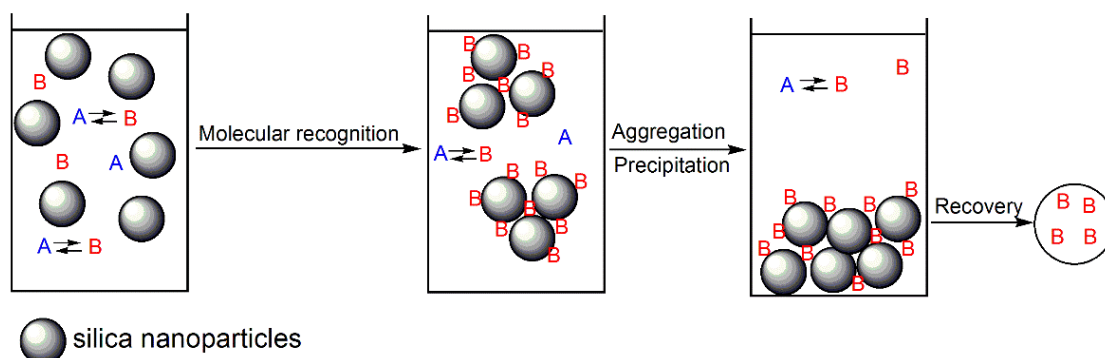
合成有機分子の形状認識と分離

創薬化学専攻 分子設計化学分野 B1YD1010 宮川 雅道

論文内容要旨

平衡は多くの有機反応に見られる重要な化学反応である。平衡反応の基質と生成物の生成比は反応速度定数の比あるいは熱力学的安定性の差によって決まる。従って、合成化学的観点から見ると、収率を向上させるためにはルシャトリエの法則にしたがって平衡を移動させる必要がある。いくつかの方法の中で、生成物を反応系外に除去することで平衡が生成物側に移動するのが最も有効と考えられる。この方法には、反応蒸留、膜分離、液液二層系、析出などがあるが、生成物の物性に依存する制約がある。効率的に生成物を取り除く一般的手法の開発が望まれる。

本研究では、生成物を反応系から除くためにシリカナノ粒子を用いる方法を開発した。*(P)*-ヘリセンを担持したキラルシリカナノ粒子（以下、*(P)*-nanoparticles とする）を平衡反応系に混合すると、*(P)*-nanoparticles が一つの生成物を吸着して、凝集、沈殿した。この沈殿から生成物を回収することで、生成物を分離した。以下、ラセミ体の光学分割、有機大分子の構造変化および遷移金属触媒による小分子の平衡反応、反応中間体の捕捉と単離において、混合物から一つの生成物を選択的に取り出した。



1. ヘリセン担持キラルシリカナノ粒子を用いる光学分割

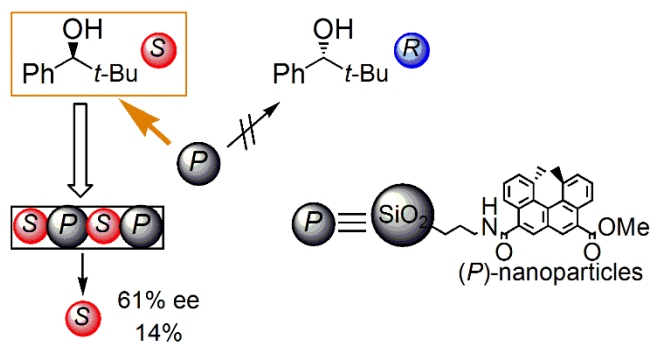
キラルナノ粒子を用いてラセミ体から片方の鏡像体を不斉認識する研究は報告されているが、光学分割に利用できることは確かめられていない。今回、*(P)*-nanoparticles にラセミ体有機化合物を吸着、凝集、沈殿することを利用して、光学分割を行った。低極性、低結晶性化合物の光学分割を行ったことも特徴である。

プロピルアミノ基が担持された粒子径 70 nm のシリカナノ粒子とヘリセン酸塩化物を反応させて *(P)*-nanoparticles を合成した。¹ヘリセン担持量は 0.15 mmol/g、未反応のプロピルアミノ基は 2.3 mmol/g あった。ヘリセンを担持する反応中に不可逆的な凝集が起こっていないこ

とを AFM、DLS によって確認した。

分散した(*P*)-nanoparticles の *m*-ビス(トリフルオロ)メチルベンゼン溶液に(*S*)-または(*R*)-1-フェニルエタノール **1** を混合した。(*S*)-**1** を混合した溶液では 7 時間、(*R*)-**1** を混合した溶液では 18 時間で沈殿が始まり、不斉認識を示すことがわかった。

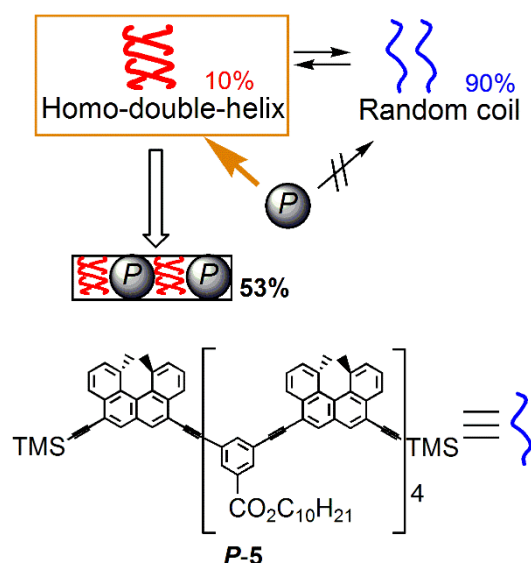
これをもとに、(*P*)-nanoparticles による(±)-**1** の光学分割を行った。(*P*)-nanoparticles の溶液に(±)-**1** を加えて静置し、(*P*)-nanoparticles の沈殿を得た。沈殿から **1** を回収すると、(*S*)-**1** が収率 18%、47% ee で得られた。2,2-ジメチル-1-フェニル-1-プロパノールは高い不斉収率 61% ee で分割できた。(*P*)-nanoparticles シリカナノ粒子の吸着、凝集、沈殿によってラセミ体から *S* 体の光学分割を行うことができた。(*P*)-nanoparticles が混合物の溶液から 1 つの化合物を認識、吸着して、凝集、沈殿することで、化合物を分離できることを示した。



2. ヘリセン担持シリカナノ粒子を用いた生成物除去による平衡移動

当研究室で合成したエチニルヘリセンオリゴマーは溶液中で、二重ラセンとランダムコイルの平衡状態で存在する。² (*P*)-nanoparticles を用いて、溶液中の平衡系から生成物を吸着し、凝集、沈殿させて反応系から除くことで、会合と立体構造変化の平衡を移動させる。本研究では、(*P*)-nanoparticles が、反応を阻害せずに基質と生成物の混合物から生成物を吸着する。

エチニルヘリセン 5 量体 **P-5** の二重ラセンおよびランダムコイルの溶液に(*P*)-nanoparticles を加えて沈殿の時間を調べた。**P-5** は 25 °C で二重ラセン、70 °C でランダムコイルであり、加熱冷却により可逆的に構造変化する。**P-5** が二重ラセンの溶液に(*P*)-nanoparticles を加えると 3-6 時間で沈殿し、沈殿には二重ラセンが収率 45% で含まれていた。³ 一方、ランダムコイルの溶液中では、(*P*)-nanoparticles は 50-56 時間で沈殿し、この沈殿には **P-5** はほとんど含まれていない。(*P*)-nanoparticles は同一分子の会合と立体構造の違いを認識できたことになる。このような分子構造全体の違いを認識して吸着することを形状認識と呼ぶ。



(*P*)-nanoparticles への二重ラセンの吸着、凝集、沈殿は、二重ラセンとランダムコイルの平衡状態でも起こった。30% トリフルオロメチルベンゼン/クロロベンゼン中、**P-5** は二重ラセン 10%、ランダムコイル 90% の平衡状態である。ここに(*P*)-nanoparticles を加えると、二重ラセンを吸着して、凝集、沈殿し、二重ラセンのみを収率 53% 含む沈殿を形成した。上

清中には **P-5** は二重ラセン:ランダムコイル = 5:40 の平衡状態になっていることを確認した。

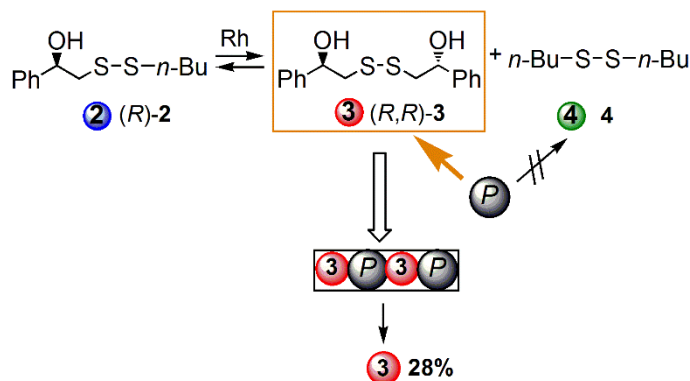
したがって、当初は 10% しかなかった二重ラセンを、沈殿と上清合わせて 58% 得ることができた。二重ラセンを沈殿として系から除くことで、平衡をランダムコイルから二重ラセンに移動させた。有機大分子の立体構造変化において、(P)-nanoparticles が生成物を吸着し、凝集、沈殿することで、反応系から生成物を分離して平衡を移動した。

3. ロジウム触媒によるジスルフィド交換反応の平衡移動

遷移金属触媒による有機小分子の平衡反応では、基質と生成物の構造に大きな違いがなく、反応系には触媒、配位子などが共存するので、制御すべき要因が増える。先に開発した(P)-nanoparticles を用いた生成物の除去による平衡移動を用いることで、有機小分子の遷移金属触媒平衡反応において、生成物を吸着、凝集、沈殿して反応系から除去する平衡移動を行った。

当研究室でロジウム触媒によるジスルフィド交換反応が報告されており、これは平衡反応である。⁴今回、ブチル (R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルジスルフィド (R)-2、ビス((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ジスルフィド (R,R)-3、ジブチルジスルフィド 4 の平衡反応を取り上げた。これらの化合物を(P)-nanoparticles に作用させると、(R,R)-3 で 20 時間と最も速く沈殿し、(R)-2 の溶液中では 25 時間で沈殿し、4 では 48 時間以上分散していた。これをもとに、(R)-2 を出発物質として(R,R)-3 を生成する平衡反応を検討した。

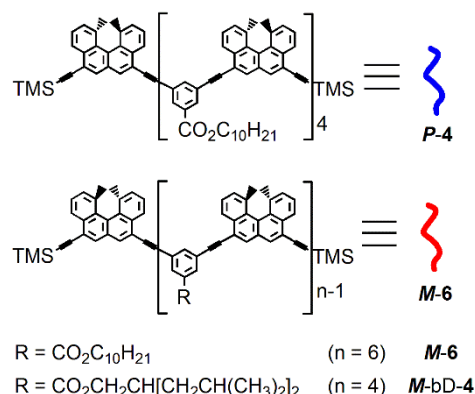
ロジウムヒドリドテトラキス（トリフェニルホスフィン）錯体、トリフルオロメタンスルホン酸、トリ (p-トリル) ホスフィン、(R)-2 をクロロベンゼン中で反応させると、(R)-2, (R,R)-3, 4 はそれぞれ 56%, 20%, 21% で得られた。逆反応を行って、これが平衡状態であることを確かめた。次に(P)-nanoparticles を加えて、同条件で反応を行った。反応終了後、上清と沈殿に含まれる(R)-2, (R,R)-3, 4 の収率を求めると、上清中は 37:12:26 であり、上述の場合とほぼ一致したので、この状態は平衡状態である。一方、沈殿中には(R)-2, (R,R)-3, 4 は 9:16:0 で存在していた。沈殿と上清合わせて 28% の(R,R)-3 が得られ、(P)-nanoparticles を添加すると(R,R)-3 の収率が向上した。(P)-nanoparticles が (R,R)-3 を (R)-2 より優先的に吸着することで、上清中の(R)-2:(R,R)-3 比率 3:1 であったものが沈殿中では 1:2 となった。すなわち、沈殿に(R,R)-3 が濃縮された。この結果から、有機小分子の遷移金属触媒平衡反応にも、(P)-nanoparticles を用いた平衡移動が使えることを示した。



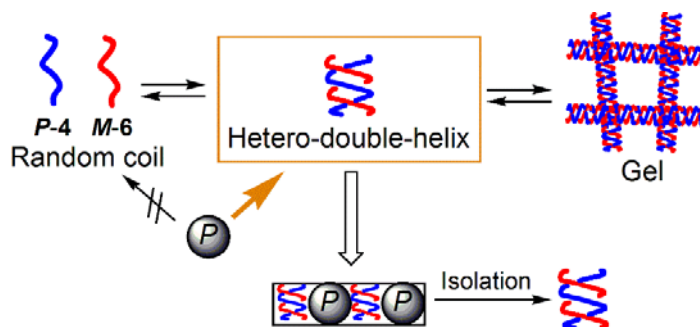
4. ヘテロ二重ラセンの形状認識と反応中間体の単離

当研究室では、これまでに(P)-および(M)-エチニルヘリセンオリゴマーを混合すると、ヘテ

ロ二重ラセンを形成し、さらにこれが集合してゲルを形成することを示した。⁵ 加えて、側鎖を変えたエチニルヘリセンオリゴマー **M-bD-4** と **P-5** が溶液中でヘテロ二重ラセンを形成することが示された。本研究で開発した、(*P*)-nanoparticles を用いて、ヘテロ二重ラセンの単離を行った。(*P*)-nanoparticles が反応中間体であるヘテロ二重ラセンを吸着、凝集、沈殿した。この沈殿からヘテロ二重ラセンを遊離することで単離した。



M-6、**P-4**、(*P*)-nanoparticles をトルエン中混合すると、(*P*)-nanoparticles は 1-4 時間で沈殿した。沈殿には収率 31% でヘテロ二重ラセンが含まれていた。一方、(*P*)-nanoparticles はランダムコイル状態の **M-6/P-4** 溶液に加えても、51-55 時間で沈殿して、沈殿中にはほとんど **M-6**、**P-4** は含まれてい



なかった。また、(*P*)-nanoparticles はゲルからヘテロ二重ラセン単体を吸着しなかった。

フルオロベンゼンを用いてヘテロ二重ラセンを沈殿から遊離させると、90 分後にランダムコイルに解離した。2-ブロモプロピオン酸を用いて遊離すると、ヘテロ二重ラセン **M-6/P-4** の結晶が得られた。(*P*)-nanoparticles が反応中間体ヘテロ二重ラセンを吸着し、ヘテロ二重ラセンを含む沈殿を形成した。さらに、この沈殿から遊離させることで、ヘテロ二重ラセンの単離と反応性の解析を行った。

以上、ヘリセン担持シリカナノ粒子を用いて、溶液中の反応混合物から一つの化合物を分離するシステムの研究を行った。(*P*)-nanoparticles が化合物を吸着し、凝集、沈殿することを利用して、溶液中の数種の平衡反応混合物系において一つの生成物を分離する方法を開発した。

Reference 1) W. Ichinose, M. Miyagawa, Z. An, M. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3123-3125. 2) H. Sugiura, Y. Nigorikawa, Y. Saiki, K. Nakamura, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14858-14864. 3) M. Miyagawa, W. Ichinose, M. Yamaguchi, *Chem. Eur. J.* **2013**, DOI: 10.1002/chem.201303486. 4) M. Arisawa, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6624-6625. 5) (a) N. Saito, R. Terakawa, M. Shigeno, R. Amemiya, M. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4841-4858. (b) N. Saito, M. Shigeno, M. Yamaguchi, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8994-9004. (c) R. Amemiya, M. Mizutani, M. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1995-1999. (d) K. Yamamoto, N. Oyamada, M. Mizutani, Z. An, N. Saito, M. Yamaguchi, M. Kasuya, K. Kurihara, *Langmuir*, **2012**, *28*, 11939-11947.

論文提出者: 宮川雅道

論文審査委員 (主査): 山口雅彦

論文題目: ヘリセン担持キラルシリカナノ粒子を用いる合成有機分子の形状認識と分離

溶液中で複数の有機化合物の混合物の中から、特定の化合物のみを取り除く方法は光学分割などの分離精製に利用できる。また、平衡移動あるいは反応中間体捕捉といった化学反応を行いながら取り除くことができれば、効率的で省エネルギー的な物質製造あるいは物質情報システムの構築につながる。本論文では、光学活性ヘリセンで修飾した直径 70 nm のシリカナノ粒子が溶液中で有機化合物の混合物から特定の化合物を吸着して凝集・沈殿することを発見して、この現象を展開したことが述べられている。このような研究はこれまでに知られていない。

本論文では、光学活性シリカナノ粒子を用いたラセミ化合物の光学分割法が開発された。ナノ粒子と光学的に純粋なアルコールを混合すると、立体配置によって沈殿する時間が異なる。不斉認識現象を認めた。ラセミ体アルコールに適用して沈殿から回収することによって、光学分割を行った。大量の化合物を光学分割するためには再結晶法が行われるが、化合物によって条件などを個別的に広範に検討する必要がある。また、極性の低い油状物質には適用することが容易でない。本研究では、低極性化合物を沈殿操作によって簡便に光学分割することに成功したものである。

平衡反応は原料と生成物の熱力学的安定性によって反応の収率が決まるので、これを向上することが容易でない。本論文では収率向上のための最も効率的な方法として、溶液中において生成物を反応系から沈殿させることによる分離法を開発した。これは反応を行いながら生成物を取り除くので、当初の溶液中にある生成物よりも多量の生成物を得ることができる。ヘリセンをふくむオリゴマーは溶液中で二重ラセンとランダムコイル間で平衡状態にある。この系にナノ粒子法を適用すると、二重ラセンのみを反応系から沈殿させて取り除くことができた。また、この方法を遷移金属触媒的な平衡反応に適用した。

反応中間体は反応途中で生じる微量で不安定な化合物であり、単離して構造・反応性を調べることは容易でない。ナノ粒子法によって、このような反応中間体を単離することにも成功した。ヘリセンオリゴマーの擬鏡像体を混合するとヘテロ二重ラセンが生成し、これが多量体会合を起こしてゲル化することがわかっていた。本論文で、ナノ粒子法を用いてヘテロ二重ラセン化合物を単離することに成功した。また、ヘテロ二重ラセン化合物の性質を調べることができた。

以上、本論文は化学反応によって生じる混合物の中から特定のものを取り除く新しい概念と方法論によって、反応性化合物を安定に取り出すことを述べたものである。学術的な意義の極めて高い成果が得られており、博士 (薬学) の学位論文として合格と認める。